UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 128

Le chlorhydrate de benzyl imidazoline dans l'étude du chimisme gastrique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Juillet 1952

par

Robert AUDRAN

Né le 10 Février 1927 à LANESTER (Morbihan)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Aéronautique

Examinateurs de la Thèse { MM. BONNIN, professeur, *Président*
BROUSTET, professeur
DUBARRY, agrégé
LAUMONIER, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 128

Le chlorydrate de benzyl imidazoline dans l'étude du chimisme gastrique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Juillet 1952

par

Robert AUDRAN

Né le 10 Février 1927 à LANESTER (Morbihan)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Aéronautique

Examinateurs de la Thèse { MM. BONNIN, professeur, *Président*
BROUSTET, professeur
DUBARRY, agrégé
LAUMONIER, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N... CREYX	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie	N...	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	MESNARD	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Matière médicale	GOLSE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Physiologie	FABRE	Thérapeutique	BROUSTET
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS		
Médecine expérimentale	N...		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC DUBARRY F.-J. TRAISSAC BERGOUGNAN LENG-LEVY	Ophtalmologie	BESSIERE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
		Histologie	N...
Chirurgie générale	POUYANNE LAUMONIER CHAVANNAZ	Pédiatrie et puériculture	VERGER
		Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Chimie biologique	N...	Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Obstétrique	MAHON CHASTRUSSE	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Accouchements	CHASTRUSSE	Chimie biologique	NEUZIL
Puériculture	VERGER	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER VILLAR
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI COUSTOU	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Anatomie	RIGAUD	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Chimie minérale	BABIN	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Cryptogamie	LAUBIE		
Pharmacie galénique	MESNARD		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEUVEN

A MON PERE, A MA MERE

Très modeste témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour tout ce que je dois à leur dévouement et à leurs sacrifices.

A MA GRAND'MERE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES AMIS ET CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF BERRE

Médecin des Hôpitaux de la Marine
Médecin Chef des Services Médicaux
de l'Hôpital Maritime de Lorient

Avec toute notre gratitude pour l'aide qu'il nous a apportée et les conseils qu'il nous a prodigués au cours de notre affectation dans son service.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL MARITIME
DE LORIENT

A Monsieur le Médecin-Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ, DES HOPITAUX
ET DE L'ECOLE DE SANTÉ NAVALE

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LAUMONIER

Chirurgien des Hôpitaux
Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DUBARRY

Membre titulaire de la Société de Gastro-Entérologie
Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

Qui nous a inspiré ce travail et nous a guidé dans sa rédaction.
Qu'il veuille bien accepter ici, nos remerciements respectueux et croire à notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSTET

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN

Professeur de Médecine Tropicale et Clinique
des maladies exotiques
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Nous sommes reconnaissant de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

INTRODUCTION

Les nombreux moyens d'investigation en matière de gastrologie n'ont pas fait perdre tout l'intérêt de l'étude de chimisme gastrique. Nombreux sont les cas où la radiographie se révèle insuffisante, où la gastroscopie est imprécise ou irréalisable. Les renseignements que peut apporter alors l'examen de la sécrétion gastrique restent bien utiles.

Les techniques utilisées sont nombreuses, mais actuellement la préférence va à l'épreuve à l'histamine.

De nombreux auteurs étrangers étudiant les effets sur la muqueuse gastrique d'un vaso-dilatateur bien connu en thérapeutique : le chlorhydrate de B.I. (spécialisé par les laboratoires Ciba sous le nom de Priscol), ont été frappés de sa similitude d'action avec l'histamine, et ont vu là un nouveau moyen d'exploration de la sécrétion de l'estomac.

Ce modeste travail a seulement pour but de déterminer dans quelle mesure les incitations par le chlorhydrate de benzyl imidazoline que nous désignerons désormais plus simplement par B.I. sont comparables à celles par l'histamine.

I. — HISTORIQUE

La B.I. employée, en thérapeutique depuis environ douze ans, est avant tout considérée comme un vaso-dilatateur, à action élective sur les petites artères. C'est surtout cette action vaso-dilatatrice qui a suscité en France et à l'étranger, le plus grand nombre de travaux, ainsi d'ailleurs que nous le verrons au chapitre suivant, lorsqu'il sera question des effets de la B.I. sur les différents systèmes et organes.

Plus précisément, en ce qui concerne *l'action sécrétrice de la B.I. au niveau de l'estomac*, et son application dans l'étude du chimisme gastrique, les travaux remontent à 1940, et ont été jusqu'à maintenant suivis par de très nombreuses expériences.

Nous essaierons d'en établir rapidement les étapes successives :

— En 1940, C. Adams remarque que la B.I. provoque une sécrétion gastrique qui augmente progressivement pour atteindre son maximum 70 minutes environ après l'injection sous-cutanée.

— En 1942, W. Schümann et Thiele aboutissent aux mêmes conclusions et comparent les effets qui suivent l'administration parentérale et ceux qui suivent l'administration du produit par voie digestive.

— Ces deux auteurs, ainsi que L. Demling, en 1945, suggèrent l'emploi de la B.I. dans l'étude du chimisme gastrique et dans ce but, font une étude comparée de la B.I. et des autres procédés employés jusqu'alors : alcool, caféine, histamine. Leurs conclusions sont différentes.

— De nombreux travaux italiens et espagnols suivent alors, qui reprennent ou complètent les études précéden-

les : Luis Ibarrola, en 1947, Arnaldo Cioni et Miano Giuseppe, en 1948, concluent à l'action indiscutable de la B.I. sur la sécrétion gastrique, en reconnaissant cependant une légère supériorité de l'histamine. Ces auteurs ont également employé la voie parentérale et la voie buccale.

— Arnaldo Cioni et Salvatore de Sanctis, en 1948, essayent la B.I.I par la voie rectale et concluent à une réaction sécrétaire au niveau de l'estomac.

— Pendant ce temps, Schnetz et Fluch essayent de déterminer les doses les plus efficaces dans l'étude du diagnostic chimique de la chlorhydie gastrique. Leurs conclusions sont d'autant plus intéressantes qu'elles se basent sur deux cents examens.

— *L'étude du mécanisme d'action* de la B.I. a été également l'objet de nombreux travaux. Citons ceux de W. Schümann et Thiele qui ont pu élucider en partie ce mécanisme d'action en opérant sur des chats dont on pouvait fermer et ouvrir artificiellement le pylore, et ceux de Arnaldo Cioni et de Salvatore de Sanctis qui étudient l'action de l'atrapine sur la courbe de secrétion gastrique de la B.I.

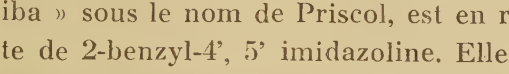
— Efin, il faut citer le travail remarquable de Roch-Besser, de Genève, en 1950, qui a pu faire une synthèse de tous ces travaux antérieurs et en dégager les conclusions pratiques en ce qui concerne la mode d'administration, les doses de B.I. à employer, en vue de l'étude du chimisme gastrique. Il a également pu, par ses propres expériences, faire une étude précise des effets comparés de la B.I. et de l'histamine dans diverses formes de gastropathies.

Les expériences et les études que nous venons de citer, ne sont pas les seules, et il s'en faut. Mais elles permettent de donner un aperçu de l'évolution des idées depuis 1940 sur la B.I. et le chimisme gastrique.

II. — QU'EST-CE QUE LA BENZYL IMIDAZOLINE ?

La benzyl imidazoline, spécialisée par les laboratoires « Ciba » sous le nom de Priscol, est en réalité le chlorhydrate de 2-benzyl-4', 5' imidazoline. Elle se présente sous la forme de cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau.

Sa formule chimique développée est la suivante :



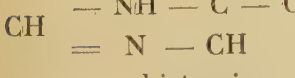
Cette formule nous montre que :

1° par la présence d'un reste de *phényléthylamine* dans la molécule, cette substance se rapproche de l'*adrénaline* et de l'*éphédrine :*

adrénaline

éphédrine

2° le noyau de l'imidazoline la rapproche de *l'histamine:*



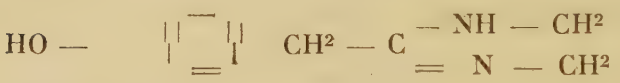
histamine

En réalité, sauf peut-être en ce qui concerne l'histamine, il ne s'agit là que d'analogies purement chimiques, l'action pharmacodynamique et la toxicité de ces substances employées dans le domaine médical étant très différentes

parfois même opposées.

De petits changements dans la molécule déterminent des modifications importantes du point de vue pharmacodynamique.

Ainsi, l'introduction d'un hydroxyle sur le noyau benzénique inverse l'action de la B.I. : alors que cette dernière: $-CH^2-C\begin{matrix}NH-CH^2\\ N-CH^2\end{matrix}$ à une action hypotensive, le 2-(4 oxybenzyl)-imidazoline



a une action hypertensive.

Cet exemple nous fera encore mieux comprendre que des corps encore plus voisins de la B.I., telles que la 2 (naphytl-[1] méthyl) imidazoline, spécialisée sous le nom de Privine, la 2 (3', 4', 5' trimathaxy-benzyl) imidazoline spécialisée sous le nom de Phédrazine, tous des dérivés de l'imidazoline ont une action radicalement opposée: ce sont de puissants hypersenseurs et vaso-constricteurs.

ERRATA

Page 23, *ligne* 16. — Au lieu de splanclinique, *lire :* splanchnique. — *Ligne* 18 : au lieu de stillaire, *lire :* stellaire.

Page 24, *ligne* 8. — Au lieu de acton, *lire :* action.

Page 35, *ligne* 1. — Au lieu de « permet de constater dans la plupart des cas à une plus grande efficacité de cette dernière », *lire :* permet de conclure dans la plupart des cas à une plus grande...

Page 44. — *Lire :* A) *Cas n°* 1, après : « ... indiqués en chiffres gras ».

Page 46. — Avant cas n° 6, *lire :* C) *cas n°s* 5-6-7-8 (prélèvements effectués à la 30e et la 70e minute).

Cas n° 5. — Dans ce cas les taux d'AL et d'AT sont élevés à des taux supérieurs après l'épreuve à l'histamine (4,20 et 4,51 au lieu de 3,64 et 3,92).

Cas n° 6. — Au lieu de 4°) cas n°s 9-10-11, *lire* D) Cas n°s 9-10-11. Au lieu de 5°) cas n° 12, *lire* E) Cas n° 12.

III. — PROPRIÉTÉS BIOCHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES D'APRÈS LES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

Avant d'aborder l'étude de la B.I. dans son comportement vis-à-vis de la sécrétion gastrique proprement dite, nous nous attacherons à donner un aperçu succinct de l'action de ce produit sur les différents appareils de l'organisme pour essayer de dégager ensuite, ses propriétés pharmacodynamiques principales.

Dans ce but nous nous appuierons sur l'intéressant travail de Roch-Besser, de Genève, qui a fait l'analyse des principales études expérimentales et cliniques effectuées en Suisse, en Allemagne et en Italie sur la B.I.

A. — Action de la B. I. sur les différents appareils et organes

1° ACTION VASO-DILATATRICE PERIPHERIQUE :

Il existe des preuves directes et indirectes de l'action vaso-dilatatrice périphérique.

a) *preuves directes :*

Il ressort des travaux de Meier et Müller, de Weissembach et Faulong, de Hartmann et Isler que chez l'animal l'administration locale ou parentérale provoque une hyperémie visible de la peau et des muqueuses, et que chez l'homme ce même effet hyperémiant peut-être observé, soit au capillaroscope, soit après application locale dans les yeux, soit après injection intra-artérielle au niveau d'un membre.

b) *preuves indirectes :*

Elles sont représentées par une action sur le courant

sanguin, sur la température cutanée et tissulaire, sur les oscillations au niveau des membres. Nous les résumons brièvement :

— *Action sur le débit circulatoire.*

La B.I. augmente l'apport artériel et l'évacuation veineuse, accélérant ainsi le courant sanguin dans son ensemble, en agissant sur les artérioles et sur les anastomoses artério-veineuses.

Schnetz et Fluch ont observé dans un cas, chez l'animal une augmentation du débit de 23 à 37 %.

— *Action sur la résistance périphérique.*

Chez le chien, Bauereisen note une baisse de la résistance périphérique, sans toutefois déterminer dans quel segment artériel la résistance diminue.

— *Action sur la vitesse du courant sanguin.*

L'injection de 20 mg. de B.I. accélère la vitesse du courant sanguin dans tous les cas.

— *Action sur la température cutanée.*

Burckhard et Schwammberger ont constaté que sur vingt-et-un sujets examinés quatorze ont répondu par une augmentation de la température cutanée d'environ 4° en moyenne à la suite de l'administration intraveineuse de 10 mg. de B.I.

D'autres auteurs, répétant les mêmes expériences concluent d'une façon quasi unanime aux mêmes effets. Les avis diffèrent seulement lorsqu'il s'agit de la date d'apparition et de disparition de cette élévation de la température cutanée.

— *Action sur la température tissulaire.*

Ici encore, la température tissulaire qui dépend essentiellement de la vitesse du courant sanguin, du degré de dilatation vasculaire et du métabolisme local, paraît s'élever après injection locale ou interne de B.I. Cette éléva-

tion serait même plus constante qu'au niveau de la peau où la déperdition de chaleur se trouve en rapport avec la température ambiante.

— *Action sur les oscillations.*

L'augmentation de l'amplitude oscillatoire qui renseigne essentiellement sur l'état des grosses artères est souvent observée, sous l'influence de la B.I. En effet, il semble que la B.I. ait une action plus nette et plus constante au niveau des petites artères et des capillaires artériels.

En résumé, il ressort de ces différentes constatations que la B.I., administrée localement ou par voie interne (injections sous-cutanée, intra-veineuse ou intra-artérielle) provoque chez l'animal et chez l'homme une vaso-dilatation générale, aves effet renforcé cependant au niveau des petites artères et des artérioles périphériques.

2° ACTION SUR LES VAISSEAUX RETINIENS ET CEREBRAUX.

Tous les auteurs qui ont étudié l'action de la B.I. sur les vaisseaux rétiniens sont d'accord pour reconnaître une augmentation du calibre vasculaire, mais dans une proportion moindre que lorsqu'il s'agit des vaisseaux des autres segments de l'œil.

Cette étude a été faite soit par observation directe, soit par déduction de la baisse tensionnelle ou de la mensuration du diamètre des vaisseaux rétiniens.

Par analogie les auteurs admettent une vaso-dilatation cérébrale (augmentation de volume d ucerveau, avec légère élévation de la pression du liquide céphalo rachidien).

3° ACTION SUR LES VAISSEAUX VISCERAUX.

D'après les diverses observations faites en Italie et en Suisse, en particulier chez l'animal, il y aurait une vaso-dilatation abdominale. (Observation chez le lapin porteur

d'une fenêtre abdominale). Il y aurait surtout une vaso-dilatation rénale (observation directe par fenêtre abdominale) et amélioration clinique de la diurèse dans les néphrites aiguës.

Enfin la pleuroscopie aurait permis de montrer une hyperémie pleurale indiscutable.

Quant aux artères coronaires, elles ne semblent guère touchées par l'action de la B.I.

En conclusion, ce produit a une action vaso-dilatatrice indiscutable sur les vaisseaux viscéraux, mais moins intense et moins sensible qu'au niveau des petites artères périphériques.

4° ACTION SUR Le CŒUR.

Si chez l'animal on peut conclure à une augmentation du débit cardiaque par action directe sur le myocarde chez l'homme, à doses élevées on note seulement une légère tachycardie, à la condition toutefois que le sujet n'ait pas été sympathectomisé auparavat, auquel cas le rythme cardiaque ne subit aucune modification.

5° ACTION SUR LES TENSIONS ARTERIELLES ET VEINEUSES.

Les différentes expériences montrent que :

a) la B.I. n'a aucune action sur la pression veineuse;

b) la pression artérielle aurait tendance à subir une légère diminution, d'autant plus élevée que le sujet étudié présente une hypertension plus importante. Cette action n'est nullement influencée par la sympathectomie préalable.

6° ACTION SUR LES MUSCLES LISSES.

La B.I. n'a pas d'action nette ni constante sur la musculature lisse.

On note cependant, chez l'animal et chez l'homme une mydriase modérée, une excitation de la motilité intestinale et parfois une action stimulante sur le muscle utérin. (Douleurs du bas ventre chez des femmes ayant absorbé un comprimé à 25 mmg. de B.I.).

7° ACTION SUR LES SECRETIONS GLANDULAIRES.

a) *Sécrétion gastrique.*

L'action de la B.I. sur la sécrétion gastrique sera étudiée avec plus de détails au chapitre suivant. Notons déjà cependant, une augmentation nette de la sécrétion gastrique avec une élévation parallèle du taux de l'acidité gastrique.

b) *Sécrétion salivaire et pancréatique.*

Alors que chez l'animal (le chien en particulier) Hermann et Vial ont signalé que la B.I. excite la sécrétion salivaire et à un degré moindre mais constamment, la sécrétion pancréatique, chez l'homme, il faut atteindre des doses énormes (650 mmg. de B.I.) pour provoquer une salivation abondante.

c) *Secrétion sudorale.*

Des sujets traités par la B.I. verraient une augmentation nette des sudations. Agirait-elle directement sur les glandes sudoripares ou seulement par l'intermédiaire su système nerveux ? L'augmentation des sudations ne serait-elle pas tout simplement la conséquence d'une plus grande production de chaleur ? L'explication de ce phénomène n'a pas encore été élucidée.

d) *Sécrétion d'adrénaline.*

Les expériences faites après anastomose surrénalo jugulaire, prouvent dêune façon indiscutable que la B.I. est adrénalino-sécrétrice.

e) *Effet sur la glycémie.*

Il y a une baisse de la glycosurie et de la glycémie chez

les diabétiques sans que l'on sache si la B.I. agit en amélioration, l'irrigation du pancréas, ou par effet sympatholytique.

EN CONCLUSION, les expériences et constatations recueillies par M. Roch-Besser, nous permettent de résumer l'action de la B.I. comme suit :

1° action avant tout vaso-dilatatrice, intéressant en tout premier lieu les petits vaisseaux des extrémités, de l'œil, et de certains viscères : rein, abdomen, plève.

2° action vraisemblablement liée à cette vaso-dilatation : baisse de pression artérielle, surtout évidente chez les hypertendus;

3° action importante sur les sécrétions glandulaires et principalement sur la sécrétion gastrique;

4° action toute relative et moins constante sur la musculature gastro-intestinale et utérine, dans le sens de la stimulation.

Cette énumération peut-être un peu fastidieuse, des actions de la B.I. sur les différents organes était néanmoins nécessaire. En effet, ainsi que nous allons le voir au paragraphe suivant, il est presqu'impossible de placer ce produit dans un groupe pharmacodynamique défini.

B. — Caractères pharmaco-dynamiques de la benzyl imidazoline

Toujours avev Roch-Besser, à la suite d'expérimentations pratiquées par différents auteurs, et reposant sur l'étude comparative de la B.I. d'une part, de l'adrénaline, de l'histamine et de léagotamie d'autre part, nous résumerons les principaux caractères pharmacodynamiques du B.I. de la façon suivante :

I. *Le principal caractère pharmacodynamique de la B.I. est le pouvoir sympatholytique.*

Les principales preuves de ce pouvoir sont :

« 1° L'inhibition ou l'inversion d'un grand nombre de propriétés de l'adrénaline :

— inversion des effets hypertenseur, vaso-constricteur et respirateur; diminution de la sécrétion salivaire;

— inversion de l'effet stimulant sur l'utérus, chez les espèces animales chez lesquelles l'adrénaline provoque des contractions;

— diminution du blocage adrénalinique de l'intestin sur le cobaye et surtout sur le lapin;

— suppression de la mydriase chez le chien et la souris.

2° L'inhibition du pouvoir hypertenseur et vaso-constricteur d'autres amines sympathomimétiques.

3° L'inhition de plusieurs effets de l'excitation du sympathique à différents niveaux, en particulier :

— l'hypertension et la vaso-constriction produites par l'excitation faradique du splanclinique;

— l'accélération du rythme cardiaque consécutive à la stimulation du ganglion stillaire;

— réactions cardio-vasculaires à point de départ aortique et sino-carotidien (avec des doses plus fortes de B.I.);

— la salivation due à l'excitation faradique du sympatique cervical et de la corde du tympan (la B.I. n'influence pas la mydriase produite par la stimulation du sympathique cervical).

4° Il existe, en outre, un certain nombre de preuves indirectes démontrant l'activité sympatholytique de la B.I. chez l'animal et chez l'homme. La B.I. n'est cependant pas exclusivement sympatholytique. Elle exerce des effets qui ne peuvent pas être classés dans un groupe pharmacodynamique défini. Certains auteurs estiment, sans toutefois en apporter de preuves indiscutables, que quelques actions de la B.I. sont de nature parasympathomimétique et d'autres même de caractère sympathomimétique ».

Le mécanisme d'action de la B.I. est beaucoup plus obscur.

Il semble cependant que l'action principale se fasse par un mécanisme périphérique; par action directe sur la paroi vasculaire et aussi par l'intermédiaire du système nerveux périphérique.

Cependant, on ne peut pas exclure qu'une partie de l'acton s'exerce par le système nerveux central.

IV. — L'ETUDE DE LA BENZYL IMIDAZOLINE DANS SON ACTIVITE SUR LA SECRETION GASTRIQUE

Nous nous proposons au cours de ce chapitre de faire tout d'abord une synthèse des principaux travaux effectués jusqu'à maintenant sur l'activité de la B.I. dans la sécrétion gastrique, et ensuite, à partir de quelques-uns de ces travaux, d'essayer d'en dégager le mécanisme d'action.

A. — Utilisation expérimentale de la benzyl imidazoline dans l'étude du chimisme gastrique. Conclusions qu'on peut en tirer.

Ainsi que nous l'avons vu dans le chapitre premier, de nombreux auteurs étrangers, suisses, allemands, italiens surtout, ont étudié, d'une façon systématique, les résultats des incitations gastriques par la B.I. La plupart de ces auteurs ont comparé les réponses obtenues à celles que donnent dans les mêmes conditions les procédés mécaniques (sondage simple, repas d'épreuve) ou d'autres substances chimiques (histamine, caféine). D'autres enfin, ont comparé l'action de tous les autres dérivés imidazolés et piridiniques à celle de la B.I.

Si tous les résultats publiés affirment une action indéniable de la B.I. dans la sécrétion gasttrique, il n'en est pas moins vrai que des divergences apparaissent quant au degré d'incitation de la muqueuse gastrique, soit que les techniques employées diffèrent, soit que les réponses aient été envisagées par rapport aux autres méthodes classiques d'étude du chimisme gastrique.

C'est pourquoi nous ne nous contenterons pas de dé-

crire successivement toutes les expériences connues jusqu'à maintenant dans ce domaine; nous essaierons plutôt de déterminer, par rapport aux différentes techniques utilisées, et aux résultats obtenus, les conclusions pratiques qui paraissent découler de cette longue expérimentation.

1° TECHNIQUES UTILISEES.

La B.I. a été utilisée en vue de son action sur le chimisme gastrique, selon tous ses modes classiques d'administration : voie buccale et voie parentérale : sous-cutanée : intra-musculaire et surtout intra-veineuse; voie rectale enfin.

Quel que soit le mode d'administration, les résultats ont été à peu près les mêmes. Il semble donc plus logique et plus facile d'employer la voie buccale, ainsi que nous le verrons plus loin.

Par contre, les doses employées diffèrent suivant les auteurs et nous avons là une des principales causes de la discordance des résultats publiés. Ceci apparaît à un point tel, que Roch-Besser distingue nettement les résultats obtenus avec de faibles doses de B.I., et au contraire les résultats obtenus avec de fortes doses. Cette distinction permet d'ailleurs de retrouver chez la plupart des expérimentateurs, à quelques détails près, des résultats similaires. Ainsi que nous le verrons plus loin, il ne s'agit d'ailleurs dans l'un et l'autre cas qu'une différence de degré dans les réponses.

En résumé, nous retiendrons des différentes techniques employées deux ordres de faits :

1° l'emploi de faibles doses de B.I. soit la plupart du temps : 10 milligrammes en injection (sous-cutanée ou intra-veineuse) ou 25 milligrammes (un comprimé) dilués dans 250 à 300 cm^3 d'eau tiède, introduits dans l'estomac par la sonde d'Einhorn

2° l'emploi de fortes doses, utilisées par quelques auteurs seulement et qui consiste dans l'injection sous-cutanée de 20 à 30 milligrammes de B.I. ou l'absorption de 50 à 100 milligrammes par la bouche avec une quantité d'eau variable.

Dans l'un et l'autre cas, les dosages fractionnés ont été effectués toutes les 10 ou 15 minutes jusqu'à environ 90 minutes après l'administration du produit.

Quant aux examens pratiqués parallèlement, ils l'ont été selon les méthodes classiques. Nous décrirons avec plus de détails au chapitre suivant la classique méthode à l'histamine, de Carnot, Kokowski et Libert.

Enfin, en ce qui concerne les résultats, certains auteurs (de langue allemande surtout) les expriment en milli équivalents, c'est-à-dire en nombre de centimètres cube de sonde décinormale nécessaires pour neutraliser 100 centimètres cube de liquide gastrique. Il suffit de multiplier par 0,0365 le chiffre obtenu pour retrouver la concentration en grammes d'acide chlorhydrique par litre.

En France, en Italie et en Espagne, la plupart des auteurs continuent à considérer le taux d'acidité gastrique selon la deuxième façon. Cependant, il faut reconnaître que la première interprétation est plus pratique en ce sens qu'elle donne toujours des chiffres entiers.

2° RESULTATS GLOBAUX OBTENUS.

Nous ne serions mieux traduire l'opinion de tous les expérimentateurs qu'en reproduisant la communication d'un auteur espagnol, Luis Ibarrola, de Vittoria, au V° Congèrs Espagnol de pathologie digestive et de la nutrition en 1947 : « La B.I. est un puissant excitant de la sécrétion gastrique, tant de la sécrétion elle-même, que l'acidité proprement dite. Son effet apparaît rapidement (dès

la première extraction, la plupart du temps) et persiste environ 90 minutes après l'administration ».

L'acmé de la réponse se situe entre la 30e et la 60e minute.

Les expériences de C. Adams (1940),de W. Schümann de Rostock(1942), de Francaviglia et Positano de Catane(1942) de L. Denling de Berlin(1945), de A. Cioni et de Miano Guiseppe de Catane (1948), de A. Cioni et de Salvatore de Sanctis de Catane (1948) aboutissent aux mêmes conclusions ou à peu près.

A l'issue d'études qui ont porté sur de nombreux cas, Francaviglia et Positano affirment que l'activation de la sécrétion gastrique sous l'action de la B.I. concerne les quantités globales de liquide extrait dans chaque fraction au cours de l'épreuve, et surtout les taux d'acidité (acidité libre et acidité totale) calculés à l'aide des deux réactifs classiques : phénolphtaléine, d'une part, et diméthylamino azo benzol ou réactif de Topfer d'autre part. Les deux auteurs ajoutent que le dosage de l'acidité a révélé l'existence d'une réaction acide analogue à l'histamine et quelquefois plus intense qu'elle. Nous verrons d'ailleurs au cours du paragraphe suivant, ce qu'il faut penser de l'analogie des effets de la B.I. et de l'histamine.

D'autre part, Francaviglia et Positano insistent sur le fait que contrairement à l'histamine, le chlorhydrate de B.I. n'a produit aucun trouble digne d'être relevé.

Dans ce paragraphe qui se propose seulement de traiter des résultats globaux de l'incitation gastrique que des doses variables de B.I., nous nous appuierons sur les expériences précédentes seulement pour conclure à une augmentation de la sécrétion quantitative de suc gastrique avec une élévation parallèle du taux d'acide chlorhydique libre et d'acidité totale. Cette élévation qui permet d'atteindre des taux d'acidité libre supérieurs à 2,3 0/00 et d'acidité totale

supérieurs à 2,6 0/00 est cependant en rapport direct avec les doses employées; plus les doses seront fortes et plus les taux seront et se maintiendront élevés.

Ainsi que nous l'avons vu au début, d'après les conclusions de Luis Ibarrola, l'acmé de la sécrétion se place aux environs de la 60e minute.

Adams qui a recherché dans quarante cas, la date de l'acmé de la sécrétion, rejoint Luis Ibarrola dans ses conclusions. La sécrétion subit un accroissement de la 45e à la 75e minute avec un paroxysme à la 60e minute.

3° RESULTATS COMPARES A CEUX DONNES PAR LES AUTRES METHODES CLASSIQUES D'EXPLORATION DE LA SECRETION GASTRIQUE.

La B.I. exerce donc un effet hypersécrétoire indéniable sur l'estomac. En fait, cette constatation ne constitue pas à elle seule un fait très important. Ce qui, à nos yeux, présente un intérêt, c'est de considérer son action par rapport aux autres excitants de la sécrétion gastrique. Dans ce but, nous essaierons de tracer un parallèle entre l'excitation mécanique simple, le repas d'épreuve, la caféine, l'alcool, l'histamine surtout, d'une part, et la B.I. d'autre part.

a) *Excitation mécanique et repas d'épreuve.*

Tous les auteurs, sans exception, sont d'accord pour reconnaître que les résultats obtenus avec la B.I. sont nettement supérieurs à ceux obtenus après excitation mécanique de l'estomac (sonde de gros ou de petit calibre) et après repas d'épreuve. Même à doses faibles les différences sont sensibles.

Le six cas qui publie Arnaldo Cioni sont éloquents : remarquons, ici, que les sondages ont été effectués de demi-heure en demi-heure pendant deux heures. Nous

nous contenterons de reproduire le cas n° 4, le plus significatif :

1° Sondage après excitation mécanique :

Temps	*Quantités*	*Hcl libre*	*Acidité totale*
—	—	—	—
1er sondage	25 cc	1,971	2,482
Après 30'..	18 cc	2,190	2,920
— 60'..	15 cc	1.460	2,044
— 90'..	8 cc	1,606	2,409
— 120'..	16 cc	1,679	2,482

2° Sondage après introdction de 50 millgrammes de Priscol au niveau de l'estomac :

Temps	*Quantités*	*Hcl libre*	*Acidité totale*
—	—	—	—
1er sondage	25 cc	1,460	2,190
Après 30'..	45 cc	2,555	3,066
— 60'..	80 cc	3,285	3650
— 90'..	60 cc	3,350	3,795
— 120'..	56 cc	2,774	3,431

Cette observation montre tout d'abord une augmentation nette de la quantité de suc gastrique extrait après ingestion de B.I. Parallèlement les taux d'acidité libre et totale atteignent à la 90e minute un maximum plus élevé qui ne donne l'excitation mécanique au bout de 30 minutes.

b) *Caféine et alcool.*

L'ingestion de 30 centigrammes de caféine et de 250 centimètres cube d'une solution d'alcool à 5 % donnant des résultats légèrement supérieurs à ceux que donne le repas d'épreuve ou l'excitation mécanique simple, restent des méthodes nettement inférieures à l'épreuve à la B.I.

Les deux auteurs précédents, Francaviglia et Positano, Demling, qui ont surtout comparé la B.I. à la caféine. Ce-

pendant, certains d'entre-eux prétendent que des doses faibles (10 milligrammes sous-cutanés) donneraient dans certains cas des résultats moins constants et moins nets que le repas d'épreuve (solution alcoolique).

Mais Roch-Besser, dans son travail sur l'étude pharmacodynamique et les applications cliniques de la B.I. constate que dans de nombreux cas de réponses négatives à l'excitation par l'alcool, la caféine ou le repas d'épreuve, la B.I. même administrée à faibles doses (25 milligrammes per os, ou 10 milligrammes en injection sous-cutanée) a provoqué une sécrétion acide de l'estomac.

c) *Histamine.*

C'est sans doute avec l'histamine que l'action de la B.I. a été le plus souvent comparée; et c'est également là que nous trouverons le plus de résultats différents.

C'est ainsi que Roch-Besser et Demling aboutissent à des conclusions opposées quant aux avantages présentés par l'un et l'autre produit.

Nous essaierons cependant de résumer les différentes expériences des auteurs suisses, allemands et italiens de la façon suivante :

Chez des sujets normaux, ou légèrement hypo et hyperchlorhydriques, il semblerait que l'histamine donne des taux d'acidité plus élevés que la B.I. et surtout d'une façon plus rapide, mais cette dernière par contre aurait une action plus durable, autrement dit alors que la courbe de l'histamine est en flèche, celle de la B.I. aurait tendance à s'étaler. Ceci serait vrai surtout lorsqu'on emploie des doses faibles de B.I., mais dès que l'on atteint des doses plus importantes (75 à 100 milligrammes per os, ou 20 milligrammes sous-cutanés) l'intensité et la durée d'action de ce produit seraient toujours au moins égales à celles de l'histamine Seule la rapidité d'action persisterait en faveur de l'histamine.

Nous venons de comparer des résultats chez des sujets normaux ou presque, chez des sujets hyperchlorhydriques, ou légèrement hypochlorhydriques.

Roch-Besser a attiré l'attention sur les effets comparés de l'histamine et de la B.I. chez des malades présentant une achylie complète, ne réagissant nullement en tout cas à l'injection d'histamine. Il a pu observer dans plusieurs de ces cas une sécrétion acide sous l'influence de la B.I., même à faibles doses.

Il signale, tout particulièrement, le cas d'un malade atteint de gastrite atrophique avec anémie hyperchrome. L'histamine n'avait permis de trouver de l'acide chlorhydrique que dans une seule fraction, alors que la B.I. a provoqué une sécrétion acide au bout de 15 minutes, sécrétion d'abord très lente, puis nettement croissante au cours des 2 heures 1/2 qui suivirent.

D'autre part, il est une notion que peu d'auteurs ont mis en valeur : il s'agit des réactions individuelles à la suite d'administration de B.I. et d'histamine. Francaviglia et Positano, seulement, ont insisté sur le fait que « contrairement à l'histamine, la B.I. n'a produit aucun trouble digne d'être relevé chez les sujets d'expérience ».

En effet, de nombreux médecins signalent au cours d'examens après histamine, des incidents : brûlures au siège de l'injection, vaso-dilatation générale se manifestant par de la chaleur de la face, de la céphalée, un érythème cervico-thoracique parfois, une accélération du pouls et une chute légère de la tension artérielle (un à deux centimètres de mercure).

Ainsi que nous le verrons dans les conclusions de ce chapitre, les doses de B.I. employées ne peuvent provoquer aucune manifestation de ce genre.

4° EFFETS COMPARES DES DIFFERENTS PRODUITS DES GROUPES PIRIDINIQUE et IMIDAZOLE SUR LA SECRETION GASTRIQUE.

Au cours du chapitre II, nous avons vu que la B.I. était apparentée à de nombreuses substances telles que l'adrénaline, l'histamine, etc... Nous avons vu aussi que les propriétés pharmacodynamiques et physiologiques de ces substances, si elles présentaient de rares points communs avec celles de la B.I., n'étaient pas superposables. Si bien que Francaviglia et Positano ont eu l'idée de rechercher quelle pourrait être l'action de ces substances du groupe « imidazol » vis-à-vis de la sécrétion gastrique, de même qu'ils ont voulu comparé à la B.I. un groupe de substances employées également en thérapeutique comme vaso-dilatateurs : les dérivés piridiniques. C'est ainsi qu'ils ont étudié les résultats des incitations gastriques par les composés appartenant au groupe imidazolé d'une part : l'histamine ou β imidazoléthylamine, l'histidine ou imidazol alamine, au groupe piridinique d'autre part : l'acide nicotinique, la vitamine B6 ou méthyldioxyméthyl piridine.

Voici leurs conclusions :

1° *L'acide nicotinique* à la dose de 60 milligrammes injecté par voie intra-musculaire, provoque dans quelques cas, assez rares et d'une façon inconstante, une augmentation d ela sécrétion gastrique, sans d'ailleurs que le chiffre du taux d'acidité subisse une variation parallèle.

2° *La vitamine B6* donne des résultats encore plus inconstants.

3° *L'histidine,* sous forme de chlorhydrate d'histidine à la dose de 20 à 40 centigrammes, provoque le plus souvent une augmentation peu appréciable du taux d'acidité libre, sans influencer, la plupart du temps, le chiffre d'acidité totale.

4° *L'histamine,* ainsi d'ailleurs que nous venons de le voir plus haut, donne des résultats comparables à ceux que donne la B.I.

On concluera donc que des substances chimiquement liées à la B.I., seule l'histamine présente une action comparable en ce qui concerne le chimisme gastrique; d'autre part,, il est évident que l'acide nicotinique et la vitamine B6 qui se rapprochent de la B.I. par leurs actions vasodilatatrices, s'en différencient nettement par leurs propriétés sécrétantes au niveau de l'estomac..

5° CONCLUSIONS.

Nous venons donc de passer succinctement en revue les recherches concernant la B.I. et le chimisme gastrique. Nous avons pu voir dans quelle mesure et sous quelles conditions ce produit est susceptible d'entraîner une hypersécrétion gastrique avec élévation parallèle du taux d'acidité libre et du taux d'acidité totale, et aussi jusqu'à quel point il peut être comparé dans cette action aux autres moyens jusqu'ici employés : sondage, repas d'épreuve, histamine, etc...

De ces différentes expérimentations, il ressort en tout premier lieu, que la B.I. est une substance précieuse pour l'étude du chimisme gastrique; tous les auteurs lui reconnaissent, en effet, une action constante et efficace. La contradiction apparente de certains résultats est presque toujours la conséquence soit de techniques différentes, soit d'un matériel d'étude différent. On ne peut douter, en effet, des variations physiologiques qui apparaissent d'un sujet à l'autre, et chez un même sujet, décrivant des facteurs divers : température, alimentation, psychisme même.

La comparaison des résultats obtenus avec le repas d'épreuve, la caféine, l'alcool, d'une part; et ceux obtenus

avec la B.I., d'autre part; permet de constater dans la plupart des cas, à une plus grande efficacité de cette dernière.

Par contre, en ce qui concerne la comparaison avec l'histamine, il en va tout autrement : les avis diffèrent d'un auteur à l'autre, Plutôt que de conclure en faveur de l'une ou l'autre substance, il serait peut-être plus logique de parler d'indications différentes.

Il semble possible de schématiser ainsi ces conclusions:

1° Le moyen le plus courant d'employer la B.I. est la « boisson d'épreuve » : 250 centimètres cubes d'eau tiède renfermnt 25 milligrammes du produit et introduit par la sonde d'Einhorn préalablement mise en place.

Les injetions sous-cutanées ou intra-veineuses, outre le désagrément qu'elles déterminent, ne donnent pas des résultats bien différents.

L'acmé de la sécrétion acide se situe aux environs de la soixantième minute, soit, en général plus tôt qu'avec le repas d'épreuve, la caféine ou l'alcool, mais légèrement plus tard d'avec l'histamine.

3° Les chiffres obtenus, tant en ce qui concerne la sécrétion proprement dite de suc gastrique, qu'en ce qui concerne les taux d'acidité libre et d'acidité totale sont en général supérieurs à ceux obtenus avec le repas d'épreuve, la caféine et l'alcool, et sensiblement semblables à ceux qui donne l'histamine, au moins chez des sujets normaux ou à tendance hyperchlorhydrique.

4° En introduisant dans l'estomac, selon la même méthode 50 à 100 milligrammes de B.I., au lieu de 25, on obtient presqu'à chaque fois des résultats supérieurs en intensité et en durée à ceux que donne l'histamine à raison de 1 milligramme sous-cutané.

Cette constatation s'avère particulièrement nette dans les cas d'hypochlorhydrie et même d'achylie gravissime,

5° La valeur de la B.I., dans ces derniers cas, en particulier, réside dans sa bonne tolérance qui l'oppose aux inconvénients bien connus de l'histamine.

B. — Mécanisme d'action de la B. I.

Déjà au cours du chapitre III, nous laissions entrevoir que le mécanisme d'action de la B.I. n'était pas actuellement encore bien connue. En ce qui concerne son action vaso-dilatatrice générale, Roch-Besser concluait à un mécanisme d'action périphérique, soit sur la paroi vasculaire même, soit par l'intermédiaire du système nerveux périphérique, mais il n'excluait pas l'intervention du système nerveux central.

Que se passe-t-il au niveau de la muqueuse gastrique ? La question n'a pas été complètement résolue jusqu'à présent.

Nous ne ferons donc que rapporter les conclusions de ceux qui ont essayé par quelques expériences d'élucider ce mécanisme d'action.

Thièle et Schümann surtout, Arnaldo Cioni et Salvatore de Sanctis ont permis d'entrevoir ce mécanisme.

1° RECHERCHES DE THIELE ET SCHUMANN.

En 1942, étudiant l'action de la B.I. sur le chimisme gastrique, ces deux auteurs concluent à une hypersécrétion avec augmentation parallèle des taux d'acidité libre et des taux d'acidité totale.

Poussant plus loin leurs investigations, il introduisent le produit directement au niveau de l'estomac de chats dont le pylore avait été préalablement fermé. 90 minutes après l'administration, il n'y avait qu'une sécrétion minime consécutive à une très faible résorption de B.I. au niveau de la muqueuse gastrique. Lorsque chez ces mêmes

animaux on ouvre le pylore et qu'on chasse le liquide dans l'intestin on voit la sécrétion monter pour atteindre son maximum après 135 minutes.

De ces recherches on peut conclure, que la B.I. n'agit pas localement sur la muqueuse gastrique, mais qu'elle n'excite la sécrétion qu'après avoir été réabsorbée au niveau de l'intestin grèle.

On peut rapprocher d'aïlleurs de ces expériences, celles de Arnaldo Cioni et de Salvatore de Sanctis pratiquées en 1948 : l'action de la B.I. introduite par voie rectale produit des effets comparables à ceux qu'elle donne lorsqu'on l'introduit par la bouche.

2° EXPERIENCES DE ARNALDO CIONI ET DE SALVATORE DE SANCTIS.

Les auteurs ont administré l'atropine à la dose de 1 milligramme par jour pendant 3 à 4 jours. Ils ont constaté que la sécrétion gastrique de la B.I. diminuait ainsi que le taux de l'acidité. Ce résultat permet de penser que la B.I. n'a pas une action directe sur les glandes gastriques, mais doit agir par intermédiaire du système vago-sympathique, la frénation du pneumogastrique freinant cette sécrétion malgré la B.I.

La B.I. agirait-elle donc simplement en provoquant une meilleure irigation de la muqueuse stomocale qui augmente l'activité glandulaire.

Ces deux auteurs signalent à l'appui de leur opinion que certains malades ressentent une chaleur agréable au niveau de l'estomac après administration du médicament.

V. — NOS RECHERCHES PERSONNELLES

Ce chapitre n'a pas la prétention d'apporter des notions nouvelles. Notre but a été de voir quel crédit accorder aux travaux antérieurs, encore peu nombreux sur l'étude du chimisme gastrique par l'ingestion de B.I.

Puisque la B.I. possède une action indéniable sur le chimisme gastrique et que de l'avis de la majorité des auteurs qui ont publié sur ce sujet, cette action est incontestablement supérieure à celle du classique sondage mécanique, du repas d'épreuve, de l'alcool et même de la caféine et comparable aux réponses à l'histamine, nous avons donc étudié les effets de l'une et l'autre substance sur une série de dyspeptiques.

Le plus souvent possible, les patients auront été placés dans les mêmes conditions physiologiques pour subir ces examens.

Avant d'indiquer les résultats nous exposons aussi succinctement que possible les techniques utilisées et les modalités du choix du matériel d'étude.

A. — Techniques utilisées

Chacun de nos patients a donc subi une épreuve à l'histamine et une épreuve à la B.I. et a été le plus souvent placé dans des conditions telles que les deux épreuves se sont déroulées avec une similitude parfaite. Dans ce but, en particulier, signalons déjà que les deux épreuves ont été pratiquées à un intervalle d'au moins trois jours, afin que la première n'ait pu influencer la seconde. En général,

la première épreuve était celle de l'histamine, mais l'ordre a été quelquefois inversé. Ceci nous a d'ailleurs paru sans importance réelle.

1° EPREUVE A L'HISTAMINE.

C'est une épreuve actuellement classique, on déclenche la sécrétion gastrique par une injection sous-cutanée d'histamine : exactement 1 milligramme de chlorhydrate d'histamine; par la sonde d'Einhorn mise en place avant l'injection, on retire d'abord, à dix minutes d'intervalle, deux échantillons liquide gastrique représentant, le premier, le liquide de stase, le second, le liquide de sécrétion consécutif à l'excitation mécanique de l'estomac. Puis, par des prélèvements fractionnés de dix minutes en dix minutes, on suit pendant environ une heure et demi (exactement cent minutes) la courbe de sécrétion.

La sécrétion commence quelques minutes après l'injection et en une heure et demi, on retire environ 130 à 150 centimètres cubes de liquide limpide ou opalescent.

L'acidité totale maximum est normalement de trois grammes d'acide chlorhydrique par litre; quant à l'acide chlorhydrique libre, il s'élève à environ 2 gr. 50. Ces chiffres sont nettement supérieurs à ceux qu'on obtient par le repas d'Ewald et l'acidité totale y est à peine plus élevée que l'acide chlorhydrique libre.

2° EPREUVE A LA B.I.

Considérant d'une part, les travaux de Ludwig Demling et de Roch-Besser, d'autre part, les conseils pratiqués par la maison Ciba, nous avons pratiqué de la façon suivante : le sujet étant à jeun, au repos depuis douze heures au moins, on met en place la sonde d'Einhorn. Par deux fois, on retire le liquide de stase et d'excitation mécanique (ce que nous appellerons : stase I, stase II)

On pratique alors à ce moment la « boisson d'épreuve » : on dilue un comprimé de B.I., soit une dose de 25 milligrammes de B.I. dans un quart de litre environ d'eau tiède que l'on introduit par la sonde d'Einhorn à l'aide d'une seringue, on place ainsi ce liquide au niveau même de l'estomac. Ensuite le déroulement de l'épreuve est semblable à celui à l'histamine : on prélève de dix minutes en dix minutes jusqu'à cent minutes.

Nous voyons donc que, hormis le mode d'administration de ces deux produits, la B.I. ayant l'avantage de pouvoir être administrée par la voie digestive, la technique reste exactement la même. Toutes deux ont le désavantage de prendre un temps très long, près de deux heures, si l'on considère la préparation. Est-ce peut-être là une des raisons de l'abandon presque total, dans certains hôpitaux, des épreuves à l'histamine ? Mais ceci est autre chose...

3° MODE DE DOSAGE DE L'ACIDITE

Nous ne parlerons pas, en effet, de l'évaluation de la quantité de sécrétion. Une éprouvette graduée suffit à donner la quantité exacte de suc recueilli au cours de chaque prélèvement.

Le dosage de l'acidité est plus délicat. Il se fait exactement de la même façon à la fin des deux épreuves. On emploie la méthode de Topfer-Linossier.

a) *Principe de la méthode de Topfer-Linossier :*

On introduit deux réactifs colorés à point de virage différent :

α *La phénolphtaléine* incolore à un pH inférieur à 8,5, vire au rouge à partir d'un pH de 8,5;

β *Le réactif de Topfer* ou *diméthylaminoazobenzol*, rouge pour un PH inférieur à 3,5, virant à l'orangé pour un PH entre 3,5 et 3,8, puis au jaune au-dessus de 3,8.

b) *En pratique :*

Deux cas peuvent se présenter :

α *Normalement*, le plus souvent le liquide gastrique est franchement acide avec un pH inférieur à 3,6. La phénolphtaléine reste incole et le liquide de Topfer vire au rouge.

On ajoute de la soude décinormale en observant les points de virage successifs des deux indicateurs : orangé pour le Topfer, rouge cerise pour la phénolphtaléine.

On est convenu d'appeler acidité libre, l'acidité mesurée jusqu'au PH = 3,6, point de virage de l'indication de Topfer qui correspond à la fraction d'acide chlorhydrique dont les ions sont complètement dissociés, c'est-à-dire, la fraction de beaucoup la plus importante et acidité totale, la totalité de l'acidité dosée jusqu'au PH de 8,5, point de virage de la phénolphtaléine.

β Parfois le liquide gastrique est *moins acide* et son pH se trouve entre 3,8 et 8,5; la phénolphtaléine reste alors incolore et le réactif de Topfer vire au jaune. Il n'y a donc pas d'acide chlorhydrique libre et, en ajoutant de la soude décinormale on ne peut doser que l'acidité totale.

c) *Traduction des résultats.*

En France, on a l'habitude de noter l'acidité en donnant la concentration en grammes d'acide chlorhydrique par litre. Dans beaucoup de pays étrangers, en Allemagne notamment, on préfère déterminer le taux d'acidité en milli-équivalents, c'est-à-dire en nombre de centimètres cubes de soude décinormale neutralisant 100 centimètres cubes de liquide par litre : nous avons vu plus haut, une statistique de C. Adams, exprimée de cette dernière façon. Il est indiscutable que pour établir des courbes, il est plus facile d'employer la méthode des milli-équivalents qui se sert de nombres entiers.

Nous nous sommes contentés de parler jusqu'ici, d'acidité libre et d'acidité totale; en effet, en ce qui concerne nos recherches, les taux d'acidité combinée qui font entrer en

ligne de compte l'acidité de fermentation, ne presente pas un gros intérêt. Les auteurs dont nous avons relaté les principales expériences,, n'ont pas jugé utile d'en faire mention, l'acidité de fermentation ne subissant pas, en principe, de modifications importantes sous l'influence de l'histamine ou de la B.I.

En somme retenons de la description des techniques utilisées que :

1° chacun de nos patients placé à chaque fois dans les mêmes conditions physiologiques a subi une épreuve classique à l'histamine, puis une épreuve à la B.I.;

2° les taux de sécrétion et d'acidité ont été calculés selon la même méthode.

B. — Matériel d'étude

Il eut été évidemment plus agréable pour l'exposé des résultats de pratiquer des examens chez des sujets qu'on aurait pu auparavant classer par la clinique, en sujets à chlorhydrie normale, hyperchlorhydriques (ulcéreux notamment), hypochlorhydriques et anachlorhydriques (cancéreux, gastrectomisés).

Malheureusement, en matière de gastrologie, l'interrogatoire d'un malade, son examen physique et souvent radiologique ne permettent pas de différencier ainsi des types chimiques particuliers. Tel ulcéreux peut présenter un chimisme gastrique tendant vers une hypo-acidité, tel autre sujet que la clinique permet de considérer comme ayant une dyspepsie hyposthénique présentera une hyperacidité gastrique. A tel point que, s'il est relativement facile de trouver des sujets normaux (n'ayant aucun trouble) il est plus difficile de prévoir chez tous les dyspeptiques l'allure de leur courbe d'acidité gastrique.

Si bien que les résultats de l'épreuve à la B.I. valent moins en regard de l'histoire clinique des malades que

par rapport aux résultats de l'histamine, considérée tout de même comme le moyen classique.

Ceci dit, nous pouvons grossièrement classer nos patients de la façon suivante :

1° sujets orthochlohydriques;

2° sujets présentant une dyspepsie hypersthénique;

3° sujets présentant une dyspepsie hyposthénique;

4° sujets gastrectomisés.

D'ailleurs pour chaque cas nous nous sommes efforcés de résumer en quelques mots le contexte clinique.

C. — Les résultats

Avant d'indiquer nos résultats notons quelques points particuliers :

— Soulignons tout d'abord que le liquide de stase obtenu, soit dès l'introduction du tube d'Einhorn, soit dix minutes après, c'est-à-dire avant l'injection d'histamine ou la prise de B.I., a un chimisme absolument différent d'un jour à l'autre, ce qui entache tous les résultats, quels qu'ils soient, d'erreurs possibles, puisque dans des conditions tout à fait superposables on enregistre ainsi avant incitation de la muqueuse gastrique, des réponses très différentes.

Cette anomalie ne saurait être cependant attribuée à un intervalle trop court contre les deux épreuves, puisqu'entre chaque examen trois jours au moins se sont écoulés.

— Précisons que dans 11 cas sur 12, nous avons administré 25 milligrammes de chlorhydrate de B.I. (soit un comprimé de « B.I. »). Le douzième patient a reçu 50 milligrammes du produit.

— Enfin, dans chaque échantillon, nous avons recherché la présence de bile ou de sang susceptibles d'amener une perturbation dans les chiffres obtenus.

— Les quelques mots cliniques qui précèdent chaque observation, n'ont pour d'autres buts que d'essayer de préciser la tendance hypo ou hypersthénique.

Plutôt que d'étudier nos 12 observations les unes après les autres, nous avons préféré les classer en plusieurs groupes :

I. — Du point de vue purement technique, les 4 premiers cas se séparent des 8 suivants.

Dans les cas 1, 2, 3 et 4, les résultats concernent tous les prélèvements effectués de dix minutes en dix minutes pendant exactement cent minutes. En ce qui concerne les 8 expériences suivantes, seuls sont indiqués les résultats des prélèvements obtenus 30 et 70 minutes après l'administration de l'histamine ou de la B.I.

En effet, les 4 premières expériences pratiquées venaient au moins dans 3 cas sur 4, confirmer les constatations antérieures selon lesquelles l'acmé de la sécrétion acide se situait, au cours des épreuves à l'histamine entre la 20e et la 40e minute et au cours des épreuves à la B.I. entre la 60e et 80e minute. A l'intérieur de ces limites, il n'y avait, par ailleurs, pas de variations importantes.

Ainsi les chiffres obtenus dans les 8 derniers cas, nous paraissent correspondre à l'effet maximum de l'histamine ou de la B.I.

A) CAS N° 1 :

II. — En ce qui concerne l'interprétation proprement dite des résultats, nous avons classé nos patients en cinq groupes. Les tableaux qui suivent à la fin du chapitre sont accompagnés d'une histoire clinique succincte. Les taux d'acidité les plus élevés sont indiqués en chiffres gras.

Nous pouvons le considérer comme un sujet normal, du point de vue gastrique.

Convenons de désigner acidité libre par A. L. et acidité totale par A. T. et considérons ses résultats :

— *avec l'histamine*, les taux d'A. L. et d'A. T. atteignent rapidement leur maximum, soit 3,49 pour l'A. L. et 3,79 pour l'A.T. au bout de 20 minutes. De la 10e à la 70e minute, l'A.L. varie entre 2,40 et 2,91 et l'A.T. entre 3,28 et 3,32. La chute est ensuite rapide.

— *avec la B. I.* : l'élévation ne débute qu'à la 60e minute avec 2,33 pour l'A.L. et 3,06 pour l'A.T., pour se maintenir au moins jusqu'à la 100e minute, avec 3,02 d'A.L. et 3,64 d'A.T.. L'acmé est atteint à la 70e minute avec 3,44 et 3,97.

— *Dans les deux cas*, les taux de sécrétion subissent une ascension parallèle.

On constate donc déjà :

— que les taux les plus élevés d'A.L. et d'A.T. sont à peu près équivalents dans les deux épreuves;

— que l'histamine a un effet plus rapide (20 minutes) que la B.I. (70 minutes seulement);

— que les chiffres élevés se maintiennent plus longtemps avec la B.I. qu'avec l'histamine;

— que les quantités de suc secrété varient dans le même sens.

B) CAS N°s 2, 3, 4 :

Ces trois malades sont donc des ulcéreux caractérisés.

Les taux d'acidité sont d'ailleurs assez élevés.

Les cas 2 et 3 nous permettent de conclure en faveur de l'histamine, tant du point de vue A.L. que A.T. (3,21 et 4,11 au lieu de 3,02 et 3,44; 3,21 et 4,11 au lieu de 3,02 et 3,49).

Les résultats concernant le cas 3, montrent une réponse plus nette avec l'histamine, (4,17 et 4,37 au lieu de 4,10 et 4,92).

Remarquons qu'ici, la B.I. a eu paradoxalement une action plus rapide que l'histamine.

Dans ce cas, les taux d'A. L. et d'A. T. sont élevés à des taux supérieurs après l'épreuve à l'histamine : 4,20 et 4,51 au lieu de 3,64 et 3,92.

CAS N° 6 :

Ic, seule l'A. L. est plus élevée avec l'histamine. LA. T. reste supérieure avec la B. I. :

2,72 et 3,10 au lieu de 2,69 et 3,19.

CAS N° 7 :

L'histamine donne ici des résultats inférieurs à la B. I. :

2,13 et 2,56 au lieu de 2,90 et 3,15.

CAS N° 8 :

LA. L., de 2,29 avec l'histamine, monte à 3,28 avec la B. I.; en revanche, l'A. T. atteint 4,11 avec l'histamine au lieu de 3,89 avec la B. I..

Ces 4 examens pratiqués chez des malades à tendance hypersthénique permettent de conclure en faveur de l'histamine le plus souvent, particulièrement dans le domaine de l'A.L.

De plus le décalage classique de la B.I. par rapport a l'histamine ne se retrouve que dans les cas 5 et 6.. Les autres fois l'acmé se situe à la 30e minute pour l'histamine et à la 70e minute pour la B.I.

4° CAS N°s 9, 10, 11 :

L'épreuve à l'histamine révèle une hypochlorhydrie relative, que semble démentir l'épreuve à la B. I. : 1,89 et 2,44 pour 2,12 et 2,73.

CAS N°s 10 et 11 :

La B. I., dans ces deux cas, élève le taux d'acidité à un chiffre bien supérieur à l'histamine :

1,39 et 2,42 au lieu de 2,19 et 2,3 d'une part;

1,46 et 1,90 au lieu de 1,95 et 3,17 dautre part.

Malgré tout, le jeune ulcéreux de 19 ans peut être considéré comme faisant une hypochlorhydrie paradoxale.

5° CAS N° 12 :

— L'histaminogramme révèle une hyperchlorhydrie mais peut mettre néaumoins en évidence 0,17 grammes d'acide

chlorhydrique libre par litre; et une A. T. à 0,58 au bout de 70 minutes.

Répétons ici que la dose de B. I. employée a été de 50 milligrammes d'emblée, les différents auteurs préconisant de telles dose dès que lon soupçonne une anachlorhydrie.

Les 4 derniers cas que nous venons de voir et tout particulièrement le dernier, semblent indiscutablement en faveur de la B.I.; une muqueuse qui secrète peu est beaucoup plus sensible aux incitations de la B.I. qu'à celles de l'histamine.

Enfin, nous avons recherché chez chacun de nos 12 patients, les réactions secondaires que pouvaient entraîner ces deux épreuves.

En ce qui concerne l'histamine, certains malades se sont plaints — c'est classique — de chaleur au visage par vasodilatation. L'un d'eux a même présenté un petit érythème cervico-thoracique quelques heures après l'épreuve. Par ailleurs, on a pu noter quelques céphalées passagères, ainsi qu'une petite sensation de brûlure au siège de l'injection. Par contre, nous n'avons pas enregistré des phénomènes classiques tels que chute de tension artérielle, tachycardie.

Avec la B.I. aucun de nos malades n'a présenté de trouble de ce genre, pas même après administration de 50 milligrammes du produit. Et cette constatation négative rejoint celle de la plupart des auteurs consultés. Les doses employées et surtout le mode d'administration par la voie digestive ne sont pas susceptibles de créer des perturbations réelles.

D. — Commentaire des résultats

De l'étude couplée de l'épreuve à l'histamine et de l'épreuve à la B.I. chez ces 12 malades, il ressort que :

1° La B.I. administrée par la sonde d'Einhorn, à la dose

de 25 milligrammes, provoque dans tous les cas une hypersécrétion gastrique comparable en plusieurs points à celle de l'histamine.

2° La réponse de la muqueuse gastrique, après les incitations par la B.I., se fait le plus souvent d'une façon nettement plus tardive qu'avec l'histamine (70 minutes au lieu de 30 minutes). En revanche cette réponse est plus durable.

3° Chez les patients dont l'examen clinique révèle une chlorhydrie normale ou une hyperchlorhydrie les taux d'acidité libre et d'acidité totale sont comparables dans les deux cas, les chiffres obtenus avec l'histamine étant toutefois un peu plus élevés.

4° Par contre les sujets chez qui l'histamine décèle une hypochlorhydrie plus ou moins importante sont plus sensibles à la B.I. : les taux obtenus sont chaque fois plus élevés.

5° Chez un gastrectomisé, seule la B.I. a pu mettre en évidence une acidité libre, l'histamine n'ayant provoqué aucune réponse.

6° Enfin, l'innocuité absolue de la B.I. s'oppose dans tous les cas aux inconvénients réels de l'histamine chez des sujets ayant un équilibre vasculaire instable.

Certes, ces constatations paraissent peut-être un peu hatives en raison de leur nombre restreint, mais elles confirment cependant les travaux étrangers cités au chapitre précédent et sur lesquels nous ne reviendrons pas. Nous nous contenterons de considérer des conclusions de Roch-Besser qui les a peut-être le mieux analysés.

C'est ainsi qu'il apparaît quelques divergences :

Pour Roch-Besser, la dose de 25 milligrammes de la B. I. ne permettrait d'obtenir que des résultats légèrement inférieurs à ceux que donne l'histamine et, ceci, dans tous les cas, Seules des doses de 50

milligrammes sont susceptibles de provoquer à coup sûr une sécrétion acide plus forte, en particulier, dans les cas d'hypochlorhydrie marquée. Il va ainsi jusqu'à proposer d'évaluer le degré d'atteinte fonctionnelle des glandes chlorhydro peptiques : les sujets qui n'auraient aucune sécrétion acide avec 50 milligrammes de B.I. auraient une achylie réelle de la muqueuse. Il est regrettable, cependant, qu'aucune gastroscopie ne soit venue confirmer cette opinion. Nous même n'avons pas eu de constatation gastroscopique. Aucun de nos malades, il est vrai n'avait de réponse absolument négative à la B.I. Il n'y avait par conséquent pas d'achylie.

D'autre part, les propres expériences de Roch-Besser lui permettent d'évaluer d'une façon plus précise la durée d'action de la B.I. à plus de trois heures.

En résumé, nos constatations viennent rejoindre et confirmer celles des auteurs qui ont publié sur la question et chez qui la B.I. s'est révélée un puissant moyen d'exciter la muqueuse gastrique en se montrant rarement inférieure souvent supérieure à l'histamine.

CAS N° 1

N°s	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	27 cc	néant	néant	1.57	2.04
Stase II	17 cc	»	»	1,64	2,26
10'	14 cc	»	»	2,40	3,28
20'	20 cc	»	»	**3,49**	**3,79**
30'	12 cc	»	»	**2,99**	**3,42**
40'	5 cc	»	»	2,91	3,32
50'	24 cc	»	»	2,15	2,48
60'	8 cc	»	»	2,23	2,91
70'	4 cc	»	»	219	2,55
80'	12 cc	»	»	1,46	1,82
90'	16 cc	»	»	1,60	2,33
100'	15 cc	»	»	1,46	2,19

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	25 cc	néant	néant	0,88	1,44
Stase II	17 cc	»	»	1,17	1,90
10'	10 cc	»	»	0,58	1,31
20'	8 cc	»	»	0,73	1,09
30'	8 cc	»	»	0,55	0,95
40'	19 cc	»	»	1,24	1,90
50'	15 cc	»	»	1,97	2,54
60'	12 cc	»	»	2,33	3,06
70'	18 cc	»	»	**3,49**	**3 97**
80'	20 cc	»	»	3,28	3(83
90'	13 cc	»	»	3,07	3,83
100'	15 cc	»	»	3,02	3,64

Epreuve à la B. I.

L... Pierre, 24 ans.

Colite amibienne sans troubles dyspeptiques.

CAS N° 2

N°s	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	25 cc	néant	néant	0,91	1,86
Stase II	21 cc	»	»	1,02	1,86
10'	15 cc	»	»	2,19	2,88
20'	18 cc	»	»	2,63	3,42
30'	11 cc	»	»	**3,21**	**4,11**
40'	12 cc	»	»	3,04	3,85
50'	21 cc	»	»	2,69	3,48
60'	17 cc	»	»	2,26	3,06
70'	8 cc	»	»	2,19	2,99
80'	7 cc	»	»	2,42	3,06
90'	17,5	»	»	2,14	2,85
100'	20 cc	»	»	2,10	2,85

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	24 cc	néant	néant	0,22	0,88
Stase II	12 cc	»	»	0,29	0,47
10'	17 cc	»	»	0,44	1,09
20'	14 cc	»	»	1,09	1,61
30'	18 cc	»	»	2,08	2,22
40'	32 cc	»	»	2,19	2,55
50'	14 cc	»	»	2,99	3,39
60'	19 cc	»	»	2,55	3,06
70'	18 cc	»	»	**3,02**	**3,44**
80'	14 cc	»		2,37	2,81
90'	8 cc	»	»	2,37	2,81
100'	6 cc	»	»	1,61	1,97

Epreuve à la B. I.

J... Eugène, 52 ans.

Syndrome ulcéreux net.

Radiographie : Ulcus probable de la petite courbure.

CAS N° 3

N°s	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid totale
Stase I	23 cc	néant	néant	0,91	1,86
Stase II	19 cc	»	»	1,02	1,86
10'	6 cc	»	»	1,17	2,04
20'	10 cc	»	»	2,17	2,90
30'	9 cc	»	»	2,87	3,52
40'	17 cc	»	»	**3,21**	**4,11**
50'	20 cc	»	»	2,85	3,42
60'	18 cc	»	»	2,26	3,06
70'	21 cc	»	»	2,26	3,02
80'	19 cc	»	»	2,33	3,15
90'	27 cc	»	»	219	3,52
100'	29 cc	»	»	2,14	2,88

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	23 cc	néant	néant	0,22	0,86
Stase II	15 cc	»	»	0,29	0,47
10'	9 cc	»	»	0,44	1,09
20'	12 cc	»	»	1,09	1,61
30'	20 cc	»	»	2,08	2,22
40'	11 cc	»	»	219	2,55
50'	21 cc	»	»	2,99	3,33
60'	19,5	»	»	2,55	3,06
70'	22 cc	»	»	**3,02**	**3,49**
80'	21 cc	»	»	2,37	2,81
90'	24 cc	»	»	Accident technique	
100'	22 cc	»	»	2,61	2,87

Epreuve à la B. I.

B... Charles, 43 ans.

Syndromee ulcéreux remontant à plus de deux ans.

Radiographie : Ulcus duodénal.

CAS N° 4

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	25 cc	traces	néant	0,60	1,12
Stase II	21 cc	néant	néant	0,92	1,07
10'	5 cc	»	»	0,97	1,02
20'	8 cc	»	»	1,12	1,72
30'	11 cc	»	»	1,12	1,72
40'	12 cc	»	»	1,73	2,01
50'	11 cc	»	»	2,12	2,89
60'	7 cc	»	»	2,92	3,71
70'	8 cc	»	»	**4,17**	**4,37**
80'	7 cc	»	»	4,03	4,27
90'	18 cc	»	»	2,70	4,03
100'	20 cc	»	»	2,13	3,80

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	25 cc	néant	néant	0,97	1,70
Stase II	18 cc	néant	néant	0,91	1,60
10'	6 cc	»	»	2,17	2,92
20'	8 cc	»	»	3,42	3,97
30'	12 cc	»	»	**4,10**	**4,12**
40'	13 cc	»	»	4,00	4,67
50'	10 cc	»	»	3,92	4,21
60'	20 cc	»	»	3,07	3,83
70'	20 cc	»	»	2,87	379
80'	21 cc	»	»	2,87	5,83
90'	17 cc	»	»	2,10	2,92
100'	12 cc	»	»	2,03	2,72

Epreuve à la B. I.

B... Jacques, 47 ans.

Douleurs tardives avec vomissements et melæna.

Radiographie : Ulcus net du duodénum.

CAS N° 5

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	21 cc	néant	néant	1,51	2,12
Stase II	14 cc	»	»	2,5	3,19
1° — 30'	15 cc	»	»	**4,20**	**4,51**
2° — 70'	7 cc	»	»	3,52	4,10

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	24 cc	néant	néant	2,10	2,36
Stase II	24 cc	»	»	2,12	2,80
1°	19 cc	»	»	3,12	3,42
2°	12 cc	»	»	**3,64**	**3,92**

Epreuve à la B. I.

P... Jean, 46 ans :

Douleurs tardives évoluant par périodes depuis trois ans.

Radiographie : Ulcus de la petite courbure.

CAS N° 6

N°s	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	28 cc	néant	néant	1,51	1,89
Stase II	15 cc	»	»	2,10	2,42
1°	12 cc	»	»	**2,72**	**3,10**
2°	17 cc	»	»	2,50	2,64

Epreuve à l'histamine

CAS N° 6

N°s	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	30 cc	néant	néant	1,70	1,89
Stase II	12 cc	»	»	2,20	2,57
1°	8 cc	»	»	2,60	3,70
2°	15 cc	»	»	**2,69**	**3,19**

Epreuve à la B. I.

Le M... François, 42 ans :

Douleurs au niveau de la région hypogastrique irrégulières et étypiques.

Radiographie : Estomac et duodénum normaux; vésicule de stase.

CAS N° 7

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	15 cc	néant	néant	1,75	2,07
Stase II	19 cc	»	»	1,91	2,12
1°	7 cc	»	»	2,10	2,43
2°	10 cc	»	»	**2,13**	**2,56**

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	24 cc	néant	néant	1,92	2,53
Stase II	12 cc	»	»	1,92	2,64
1°	15 cc	»	»	**2,50**	2,93
2°	18 cc	»	»	**L,P0**	**A,15**

Epreuve à la B. I.

Le G... André, 35 ans :

Entéro-colite chronique avec troubles dyspeptiques surajoutés.

Pas de contrôle radiographique.

CAS N° 8

N°°	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	20 cc	néant	néant	1,28	2,08
Stase II	16 cc	»	»	1,72	2,51
30'	12 cc	»	»	2,19	2,91
70'	16 cc	»	»	**2,29**	**4,11**

Epreuve à l'histamine

N°°	Volumes	Sang	Bile	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	15 cc	néant	néant	1,13	1,75
Stase II	12 cc	»	»	1,09	1,68
30'	18 cc	»	»	1,46	2,04
70'	21 cc	»	»	**3,28**	**3,89**

Epreuve au Priscol

Le F... Jean, 38 ans :

Dyspepsie de type hypersthénique, sans lésion radiographique décelable.

CAS N° 9

N°°	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	35 cc	néant	néant	1,79	2,29
Stase II	25 cc	»	»	1,71	2,19
1°	16 cc	»	»	1,86	2,33
2°	18 cc	»	»	**1,89**	**2,44**

Epreuve à l'histamine

N°°	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	25 cc	néant	néant	1,07	2,10
Stase II	20 cc	»	»	1,12	2,17
1°	18 cc	»	»	1,76	2,20
2°	19 cc	»	»	**2,12**	**2,73**

Epreuve à la B. I.

L... Louis, 39 ans :

Fatigue générale. Inappétence. Ballonnements post-prandiaux.

Radiographie : Allongement de l'estomac, sans autre image pathologique.

CAS N° 10

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	14 cc	néant	néant	1,09	1,57
Stase II	7 cc	»	»	1,24	1,86
1°	6 cc	»	»	**1,39**	**2,42**
2°	9 cc	»	»	0,52	0,77

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	19 cc	néant	présence	0,66	1,28
Stase II	10 cc	»	présence	0,91	1,91
1°	10 cc	»	présence	1,72	1,90
2°	12 cc	»	présence	**2,19**	**2,63**

Epreuve à la B. I.

G... Maurice, 19 ans :

Syndrome ulcéreux chez un jeune. — Ulcus du duodénum dévoilé au cours d'une radiographie il y a un an; traité médicalement depuis. — Actuellement, déformation du bulbe sans niche évidente.

CAS N° 11

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	15 cc	néant	néant	1,20	1,79
Stase II	13 cc	»	»	0,66	0,77
1°	16 cc	»	»	**1,46**	**1 90**
2°	4 cc	»	»	1,09	1,64

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	12 cc	néant	néant	1,28	1,97
Stase II	15 cc	»	»	0,84	1,28
°°	14 cc	»	»	1,75	2,19
2°	7,5	»	»	**2,95**	**3,17**

Epreuve à la B. I.

C... Jean, 39 ans :

Dyspepsie mal définie de type hyposthénique évoluant depuis plusieurs années.

Radiographie : Les divers examens n'ont rien montré.

CAS N° 12

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	10 cc	néant	néant	0	0,21
Stase II	12 cc	»	»	0	0,36
1°	14 cc	»	»	**0**	**0,48**
2°	18 cc	»	»	**0**	**0,48**

Epreuve à l'histamine

N°s	Volumes	Bile	Sang	Acid. libre	Acid. totale
Stase I	15 cc	néant	néant	0	0,36
Stase II	25 cc	»	»	0	0,36
1°	10 cc	»	»	**0,12**	**0,41**
2°	13 cc	»	»	**0,17**	**0,58**

Epreuve à la B. I.

Q... Joachim, 34 ans :

Gastrectomie il y a 3 ans pour ulcus gastrique. — Actuellement, quelques douleurs épgastriques et sensation de ballonnement après les repas.

CONCLUSIONS

1° Depuis une vingtaine d'années l'épreuve à l'histamine de Carnot, Kokowski et Libert a supplanté les autres méthodes d'étude du chimisme gastrique par la netteté de ses résultats; mais elle provoque des malaises parfois très désagréables et peut ne pas être sans inconvénient.

2° Thièle et Schümann de Rostock, Francaviglia et Positano de Catane, Luis Ibarrola, ont pensé à lui substituer l'épreuve du chlorhydrate de B.I., médication vaso-dilatatrice agissant per os, utilisée habituellement pour ses propriétés vasculaires.

Elle consiste à instiller dans la sonde d'Einhorn placée dans l'estomac pour l'étude préalable du liquide de stase une solution de 25 à 50 milligrammes du produit dans 250 cc. d'eau tiède.

3° Nous avons fait l'étude couplée de ces deux méthodes chez 12 malades digestifs. Notre expérience est encore restreinte mais rejoint et confirme celle des auteurs qui ont publié sur l'épreuve à la B.I. Cette épreuve est toujours parfaitement tolérée.

Quand l'épeuve à l'histamine indique une chlorhydrie normale ou une hyperchlorhydrie,, l'épreuve de la B.I. donne des taux de sécrétion et d'acidité du même ordre de grandeur, qui apparaissent toutefois plus tardivement mais persistent plus longtemps.

Quand, avec l'histamine, il y a hypochlorhydrie ou achlorhydrie, la muqueuse gastrique est plus sensible aux incitations par la B.I.

Cette nouvelle méthode d'étude du chimisme gastrique nous paraît donc intéressante du fait de son innocuité d'une part, de la précision de ses résultats d'autre part; elle nous semble mériter d'être utilisée couramment et d'être substituée à l'épreuve à l'histamine.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le 11 juillet 1952
le Doyen,
G. PORTMANN.

Bordeaux le 10 juillet 1952
Le Président de Thèse :
M. BONNIN.

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 17 juillet 1952
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS C. — « Ueber die Wirkung eines peroral verabreichten Imidazolinderivates auf die secretion der magendrüsen ». *Praxis*, n° 38, 19 septembre 1940.

BAUEREISEN E. — *Arch. expér. Path.* (All.), 199-161, 1942.

BRUN G. C. — The pathogenesis of gastric ulcer — Typical ulcer pains brought on by ingestion of Adrenaline. *Acta méd. Scand.* (Schwd), 110, 4-5-416-443 — 1942.

BURCHARDT W. et SCHAAMMBERGER W. — *Dermatologica*, 91-86 — 1945.

CIONI AANALDO et SALVATORE DE SANCTIS. — « Azione dell'atropina sulla curva di secrezione gastrica da cloridrato di 2 Benzil-4, 5-Imidazolina ». — *Boll. Soc. Méd. Chir. Catania*, 16, 1948.

CIONI ARNALDO et GIUSEPPE MIANO. — « Studio dell'azione del nicotnato di sadio e della soluzioni glucosate e clorurate épertoniche sulla secrezione gastrica da Priscol ». — *Boll. Soc. Méd. Chir. Catania*, 16, 46, 1948.

CIONI ARNALDO, SALVATORE DE SANCTIS. — « Azione del cloridrato di 2, Benzyl 4, 5-Imidazolina sulla secrezione gastrica, introdotto per via rettale ». — *Boll. Soc. Méd. Chir. Catania*, 16, 29, 1948.

CIONI ARNALDO. — « Nuovo contributo allo studio dell'azione eccito secretoria del cloridrato di 2 Benzil 4, 5, Imidazolina (Priscol) introdotto nello stomaco ». — *Bull. Soc. Méd. Chir.*, 16, 1948.

DEMLING L. — Le Priscol pour le diagnostic gastrique; comparaison avec l'histamine et la caféine. — *Thèse*, Berlin, 1945.

FRAGE. — « Liegen Ergelcisse über die Behandlung mit Priscol vor ? ». — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n° 21-24, p. 234 — 1946.

FRANCAVIGLIA A., und G. POSITANO. — Azione del cloridrato di 2-Benzyl-4, 5-Imidazolina sulla secrezione gastrica ». *Boll. Soc. Méd. Chir. Catania,* 10, 7, 331-42 — 1942.

FRANCAVIGLIA A. et G. POSITANO. — Studio comparativo sull'azione di alcuni derivati imidazolici e piridinici sulla secrezione gastrica in saggetti normali. — *Boll. Soc. Méd. Chir. Catania,* II, 91, 1943.

IBARTMANN M. et ISLER H. — Arch. expér. Path. (Allemagne.), 192-141, 1939.

IBBARROLA LUIS. — « El Priscol en la exploiracion de la funcion secretora del estomaco ». *Clin. y Labor.* (Span.), 44, 259, 1947.

MEIER R. et MULLER R. — Schweiz. méd. Wschr, 69, 1271 (1939).

ROCH BESSER. — La Benzyl-imidazoline (Priscol) — Etude pharmaco-dynamique et applications cliniques. — *Helvetia Medica Acta* — Séries A — Supplementum XXVII, 1950.

SCHNETZ H. et FLUCH M. — Klin. Med., 140, 593, 1942.

SCHUMANN WILLI. — « Ueber die Werwendbarneit eines neuen Imidazolins (Priscol) für die Magendiagnostik Inaugural ». — Diss., Rostock, 1942, Als. Mskr. vervizlfältigt, 35 S..

SCHUMANN und W. TKIELE. — « Experimentelle untersuchungen über die wirkungsweise parental und peroral gegebenen Priscals auf die sauresekretion des magen ». Klin. Woch. (D.), 21, 908, 1942.